

Preparation of aryloxoazinylmethylphenylcarbamates and related compounds as phosphodiesterase IV inhibitors. Jonas, Rochus; Wolf, Michael; Beier, Norbert. (Merck Patent Gmbh, Germany). Ger. Offen. (1997), 27 pp. CODEN: GWXXBX DE 19604388 A1 19970814 Patent written in German. Application: DE 96-19604388 19960207. Priority: . CAN 127:220677 AN 1997:625951 CAPLUS

Patent Family Information

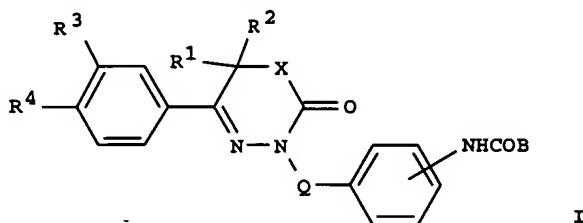
Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
DE 19604388	A1	19970814	DE 1996-19604388	19960207

Priority Application

DE 1996-19604388 19960207

Abstract

Title compds. [I; R¹, R² = H, A; R³, R⁴ = OH, OA, SA, SOA, SO₂A, halo, methylenedioxy, NO₂, NH₂, NHA, NAA1; A, A1 = (F- and/or Cl-substituted) alkyl, cycloalkyl, methylenecycloalkyl; B = YR₅, OYR₅; Q, Y = null, alkylene; X = CH₂, S; R₅ = NH₂, NHA, NAA1, (substituted) heterocyclyl], were prepd. for treatment of asthma, allergies, inflammatory diseases, autoimmune diseases, and transplant rejection reactions (no data). Thus, 3-(4-aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-one, Et₂N(CH₂)₃O₂CCl, and pyridine were stirred in CH₂Cl₂ to give N-[4-(3,6-dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)phenyl]carbamate 3-(N,N-diethylamino)propyl ester.



Patent Classifications

Main IPC: C07D285-16. **Secondary IPC:** C07D237-04; C07D417-10; A61K031-50; A61K031-495; A61K031-54; A61K031-535. **Additional IPC:** C07D295-04. **Index IPC:** C07D417-04; C07D285-16; C07D211-44; A61K031-50; A61K031-495; A61K031-54; A61K031-535.

Indexing -- Section 28-20 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))

Section cross-reference(s): 1

Allergy inhibitors

Anti-inflammatory agents

Antiasthmatics

(prepn. of aryloxoazinylmethylphenylcarbamates and related compds. as phosphodiesterase IV inhibitors)

Autoimmune disease

Transplant rejection

(treatment; prepn. of aryloxoazinylmethylphenylcarbamates and related compds. as phosphodiesterase IV inhibitors)

9036-21-9P, Phosphodiesterase IV

Role: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)

(inhibitors; prepn. of aryloxoazinylmethylphenylcarbamates and related compds. as phosphodiesterase IV inhibitors)

194989-27-0P

194989-29-2P

194989-31-6P

194989-33-8P
194989-35-0P
194989-37-2P
194989-39-4P
194989-41-8P
194989-43-0P
194989-45-2P
194989-47-4P
194989-49-6P
194989-52-1P
194989-54-3P
194989-57-6P
194989-64-5P

Role: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)
(prepn. of aryloxoazinylmethylphenylcarbamates and related compds. as phosphodiesterase IV inhibitors)

87427-79-0
87571-86-6
180478-05-1
180600-79-7
180600-80-0
183582-76-5
194989-60-1
194989-62-3
194989-66-7
194989-68-9
194989-70-3

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. of aryloxoazinylmethylphenylcarbamates and related compds. as phosphodiesterase IV inhibitors)

Supplementary Terms

aryloxoazinylmethylphenylcarbamate prepn phosphodiesterase inhibitor; azinylmethylphenylcarbamate aryl oxo prepn phosphodiesterase inhibitor; thiazinylmethylphenylcarbamate aryl oxo prepn antiinflammatory; pyridazinylmethylphenylcarbamate aryl oxo prepn antiinflammatory

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 04 388 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 196 04 388.3
㉑ Anmeldetag: 7. 2. 96
㉒ Offenlegungstag: 14. 8. 97

㉓ Int. Cl.⁸:
C 07 D 285/16
C 07 D 237/04
C 07 D 417/10
A 61 K 31/50
A 61 K 31/495
A 61 K 31/54
A 61 K 31/535
// (C07D 417/04,
285:16,211:44)C07D
295/04 (A61K 31/50,
31:495,31:54,31:535)

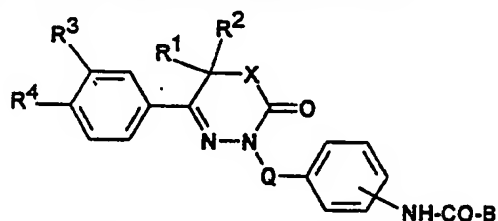
DE 196 04 388 A 1

㉔ Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

㉕ Erfinder:
Jonas, Rochus, Dr., 64291 Darmstadt, DE; Wolf,
Michael, Dr., 64297 Darmstadt, DE; Beier, Norbert,
Dr., 64354 Reinheim, DE

㉖ Arylalkyl-diazinone

㉗ Arylalkyl-diazinonderivate der Formel I



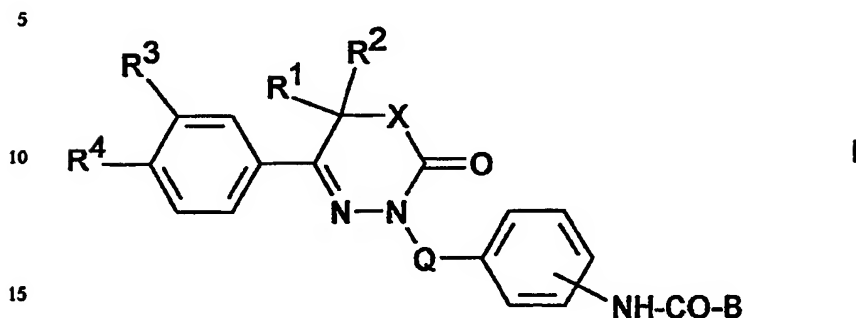
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze,
worin

R¹, R², R³, R⁴, B, Q und X die in Anspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase IV-
Hemmung und können zur Behandlung entzündlicher Pro-
zesse sowie von Allergien, Asthma und Autoimmunerkrank-
ungen eingesetzt werden.

DE 196 04 388 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Arylalkyl-diazinonderivate der Formel I



worin

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander H oder A,

20 R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander -OH, OA, -S-A, -SO-A, -SO₂-A, Hal, Methylendioxy, -NO₂, -NH₂, -NHA oder -NAA',

A und A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Methylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen,

B - Y-R⁵ oder -O-Y-R⁵,

25 Q fehlt oder Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

Y fehlt oder Alkylen mit 1-10 C-Atomen,

X CH₂ oder S,

R⁵ NH₂, NHA, NAA' oder einen unsubstituierten oder einfach durch A oder OH substituierten gesättigten 3-8-gliedrigen Heterocyclus mit mindestens einem N-Atom, worin zusätzlich weitere CH₂-Gruppen durch NH,

30 NA, S oder O ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Thiadiazinonderivate sind beispielsweise aus DE 41 34 893 bekannt.

35 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

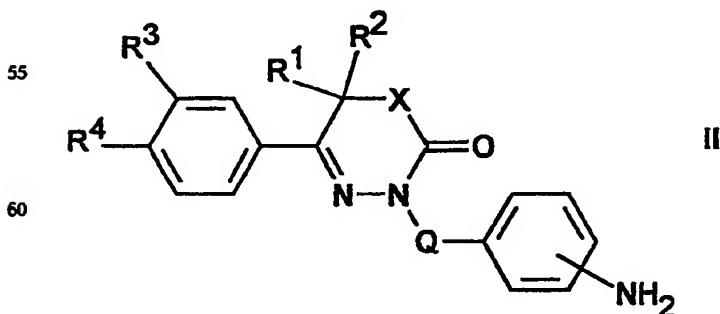
Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

40 Insbesondere zeigen sie eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung kann z. B. nach der Methode von T. Olsson, Acta allergologica 26 438-447 (1971), bestimmt werden.

Die Verbindungen zeigen außerdem eine hemmende Wirkung auf die Bildung von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Transplantatabstoßungsreaktionen. Sie können ferner zur Behandlung von Gedächtnisstörungen eingesetzt werden.

45 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

50 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, worin B -O-Y-R⁵ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

R¹, R², R³, R⁴, Q und X die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III

L-CO-B III

worin

B -O-Y-R⁵,

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet und

R⁵ die angegebene Bedeutung hat,

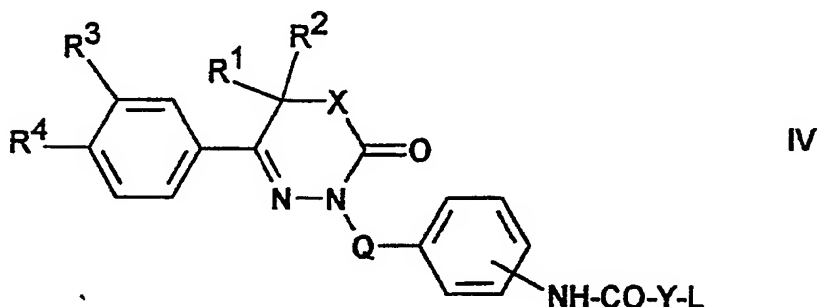
umsetzt,

oder

daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

worin B - Y-R⁵ bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV



worin

R¹, R², R³, R⁴, Q, X und Y die angegebenen Bedeutungen haben, und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel V

H-R⁵ V

worin

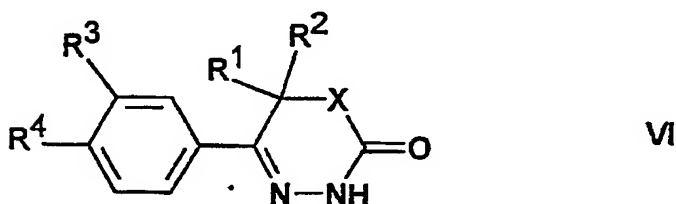
R⁵ die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

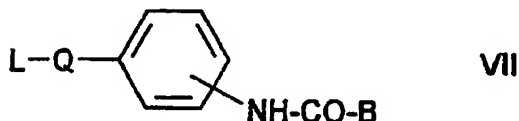
oder

daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

eine Verbindung der Formel VI



worin

R¹, R², R³, R⁴ und X die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VII

worin

Q und B die angegebenen Bedeutungen haben, und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, B, L, Q, X und Y die bei den Formeln I, II, III, IV und V angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A und A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Alkyl, weiter bevorzugt durch 1 bis 5 Fluor- und/oder Chloratome substituiertes Alkyl.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl

oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl.

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3—7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl und Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl.

5 Methylencycloalkyl hat vorzugsweise 4—8 C-Atome und steht bevorzugt für Methylencyclopropyl und Methylencyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Methylencyclopentyl und Methylencyclohexyl, ferner auch für Methylencycloheptyl.

Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, ferner Nonylen oder Decylen.

10 Von den Resten R^1 und R^2 steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R^1 und R^2 auch zusammen bevorzugt jeweils Wasserstoff.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

15 Die Reste R^3 und R^4 können gleich oder verschieden sein und stehen in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander Hydroxy, $-S-CH_3$, $-SO-CH_3$, $-SO_2CH_3$, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Besonders bevorzugt stehen sie aber jeweils für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclopentoxo, oder aber für Fluor-, Difluor-, Trifluormethoxy, 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

20 Der Rest R^5 ist vorzugsweise 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolidinyl, 1-, 2-, oder 3-Pyrazolidinyl, 2-, 3-, 4- oder 5-Oxazolidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Isioxazolidinyl, 2-, 3-, 4- oder 5-Thiazolidinyl, 2-, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 1- oder 2-Piperazinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Tetrahydro-triazol-1-, -2- oder -4-yl, 1,2,4-Tetrahydro-triazol-1-, -2-, -3-, -4- oder 5-yl, 1-, -2- oder 5-Tetrahydro-tetrazolyl, 1,2,3-Tetrahydro-oxadiazol-2-, -3-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Tetrahydro-oxadiazol-2-, -3- oder 4- oder 5-yl, 1,3,4-Tetrahydro-thiadiazol-2-, -3-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Tetrahydro-thiadiazol-2-, -3-, -4- oder 5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-2-, -3-, -4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, 2-, 3- oder 4-Thiomorpholinyl, Pyrrolidino, Piperazino, Methylpiperazino, Morpholino, Thiomorpholino oder Piperidino oder 4-Hydroxy-piperidino.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind.

30 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

35 in Ia
 R^1 H,
 R^2 H oder A,
 R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander OA,
X S,
40 Q Methylen oder Ethylen und
 $B Y-R^5$
bedeuten;

in Ib
45 R^1 H,
 R^2 Methyl oder Ethyl,
 R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander OA,
X S,
Q Methylen oder Ethylen und
50 $B Y-R^5$
bedeuten;

in Ic
55 R^1 H,
 R^2 H oder A,
 R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander OA,
X S,
Q Methylen oder Ethylen und
 $B-O-Y-R^5$
60 bedeuten;

in Id
65 R^1 H,
 R^2 H oder A,
 R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander OA,
 $X CH_2$,
Q Methylen oder Ethylen und
 $B Y-R^5$

bedeuten;

in Ie

$R^1 H$,

$R^2 H$ oder A,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander OA,

$X CH_2$,

Q Methylen oder Ethylen und

$B-O-Y-R^5$

bedeuten;

5

10

in If

$R^1 H$,

$R^2 H$ oder A,

$R^3 OA$,

$R^4 OCH_3$,

$X CH_2$,

Q Methylen oder Ethylen,

$B-O-Y-R^5$ und

Y Alkylen mit 1–6 C-Atomen

bedeuten;

15

20

in Ig

$R^1 H$,

$R^2 H$ oder A,

$R^3 OA$,

$R^4 OCH_3$,

$X S$,

Q Methylen oder Ethylen,

$B-O-Y-R^5$ und

Y Alkylen mit 1–6 C-Atomen

25

30

bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

35

In den Verbindungen der Formeln II und IV haben R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

40

In den Verbindungen der Formel II und IV steht Q vorzugsweise für Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt für Propylen oder Butylen.

B hat in den Verbindungen der Formel III die angegebene bevorzugte Bedeutung, während L in den Verbindungen der Formel III und IV Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet.

Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1–6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

45

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

50

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Thiadiazinone der Formel II sind z. B. bekannt aus DE 195 02 699. Pyridazinone der Formel II sind z. B. in DE 195 14 568 beschrieben.

55

Vorstufen der Thiadiazinone der Formel II und ihre Herstellung sind z. B. in der deutschen Patentanmeldung P 41 34 893 beschrieben.

Vorstufen der Pyridazinone der Formel II sind z. B. in Eur. J. Med. Chem. Chim. Therapeut 9, 644–650 (1977) beschrieben.

60

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa –20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

65

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder

Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel VII umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formel IV und VII sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Vorstufen der Verbindungen der Formel IV sind insbesondere aus DE 195 02 699 und DE 195 14 568 bekannt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel VII erfolgt unter ähnlichen Bedingungen, betreffend die Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel VII umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formel VI und VII sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Vorstufen der Verbindungen der Formel VI sind insbesondere aus DE 195 02 699 und DE 195 14 568 bekannt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel VII erfolgt unter ähnlichen Bedingungen, betreffend die Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pinelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten. In diesem Fall liegen sie gewöhnlich in racemischer Form vor. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in ihre Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Die Formel I umschließt alle Stereoisomeren und deren Gemische, z. B. die Racemate.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cAMP(cyclo-Adenosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung kön-

nen die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Allergien, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten und Autoimmunerkrankungen finden.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

Beispiel 1

Eine Lösung von 1,1 g 3-(4-Aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on ("A") und 0,8 ml Pyridin in 50 ml Dichlormethan wird mit 0,9 g Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester, gelöst in in 10 ml Dichlormethan, versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1,2 g N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester, Hydrochlorid, F. 116°.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester, Hydrochlorid, F. 218°;

mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester, amorph;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;

mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester, F. 183°;

mit Chlorameisensäure-2-(4-hydroxy-1-piperidyl)-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(4-hydroxy-1-piperidyl)-ethylester,

mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(3-Aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on

mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:

N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester, Hydrochlorid, F. 161°;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:

N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:

N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;

- mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:
 5 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;
 10 mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester;
 15 mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
 20 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;
 25 mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester;
 30 mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Aminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on
 35 mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:
 40 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;
 45 mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
 50 mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester, F. 153°;
 mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
 55 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester;
 60 mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;
 65 mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester; 5

mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on 10

mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester; 15

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester; 20

mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester; 25

mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;

mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester; 30

mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester; 35

mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester; 40

mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester; 45

mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidinoethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester; 50

mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Aminobenzyl)-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on 55

mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester; 60

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;

mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:

- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
- 5 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;
mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
- 10 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
- 15 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
- 20 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
- 25 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
- 30 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
- 35 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
- 40 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
- 45 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-6-ethyl-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.
- 50 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Aminobenzyl)-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on
mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
- 55 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:
- 60 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
- 65 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:
- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;
mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:

- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyl-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyl-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester. 5
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Aminobenzyl)-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on
mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester; 10
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropyl-amino)-ethylester; 15
mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester: 20
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester; 25
mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester; 30
mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester: 35
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester; 40
mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester; 45
mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Aminobenzyl)-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on 50
mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester: 55
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester; 60
mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester; 65
mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-

- säure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;
mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thia-diazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbam-
insäure-2-morpholino-ethylester;
- 5 mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
säure-3-morpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
10 säure-2-thiomorpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
säure-3-thiomorpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
15 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
säure-2-piperazino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
säure-3-piperazino-propylester;
- 20 mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
säure-2-pyrrolidino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
25 säure-3-pyrrolidino-propylester.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(4-Aminobenzyl)-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3,6-dihy-
dro-1,3,4-thiadiazin-2-on
mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
30 insäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
35 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
- 40 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
45 insäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;
mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-2-morpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
50 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-3-morpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-2-thiomorpholino-ethylester;
- 55 mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-3-thiomorpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
60 insäure-2-piperazino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-3-piperazino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
65 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
insäure-2-pyrrolidino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-

insäure-3-pyrrolidino-propylester.

Beispiel 2

Eine Lösung von 0,9 g 2-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetamid ("B") (hergestellt durch Umsetzung von 3-(4-Aminobenzyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on mit Chloracetylchlorid) in 40 ml Ethanol wird mit 0,4 g Morpholin 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation erhält man N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-morpholino-acetamid, amorph. 5 10

Analog erhält man durch Umsetzung von "B" mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid, amorph; N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid; 15 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholino-acetamid; N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidino-acetamid, amorph; N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxy-piperidino)-acetamid; 20 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperazino-acetamid; N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-methyl-piperazino)-acetamid, Dihydrochlorid, F. 124°; 25 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid, amorph.

Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-N-[3-(3,6-dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholino)-acetamid, amorph; 30 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid, amorph; N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid 35 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholino-acetamid; N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidino-acetamid; N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxy-piperidino)-acetamid; 40 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperazino-acetamid; N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-methyl-piperazino)-acetamid; 45 N-[3-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholino)-propionsäureamid; 50 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid; N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid; 55 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-thiomorpholino-propionsäureamid; N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-piperidino-propionsäureamid; 60 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-hydroxy-piperidino)-propionsäureamid; N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-piperazino-propionsäureamid; 65 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-pyrrolidino-propionsäureamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetamid mit den entsprechenden Aminen nach stehende Verbindungen

- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholinyl)-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid;
 5 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholino-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidino-acetamid;
 10 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxypiperidino)-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperazino-acetamid;
 15 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholinyl)-acetamid;
 20 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid;
 25 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholino-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidino-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxypiperidino)-acetamid;
 30 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperazino-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid.
- 35 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholinyl)-acetamid;
 40 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholino-acetamid;
 45 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidino-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxypiperidino)-acetamid;
 50 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperazino-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetamid mit den entsprechenden Aminen nach stehende Verbindungen
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholinyl)-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid;
 60 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholino-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidino-acetamid;
 65 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxypiperidino)-acetamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-piperazino-acetamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholinyl)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-thiomorpholino-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-piperidino-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-hydroxypiperidino)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-piperazino-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-pyrrolidino-propionsäureamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholinyl)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-thiomorpholino-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-piperidino-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-hydroxypiperidino)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-piperazino-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-pyrrolidino-propionsäureamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholinyl)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-thiomorpholino-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-piperidino-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-hydroxypiperidino)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-piperazino-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-pyrrolidino-propionsäureamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(3,6-dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholinyl)-propionsäureamid;

N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid;

- N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-thio-
 morpholino-propionsäureamid;
 5 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-pi-
 peridino-propionsäureamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2 H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phe-
 nyl]-3-(4-hydroxy-piperidino)-propionsäureamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-pi-
 10 perazino-propionsäureamid;
 N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-3-pyr-
 rolidino-propionsäureamid.

Beispiel 3

- 15 Eine Lösung von 1,1 g 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on ("C") und
 0,8 ml Pyridin in 50 ml Dichlormethan wird mit 0,9 g Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester,
 gelöst in in 10 ml Dichlormethan, versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird
 entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyri-
 20 dazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester.
 Analog erhält man durch Umsetzung von "C"
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-
 diethylamino)-ethylester;
 25 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-
 diisopropylamino)-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-
 30 dimethylamino)-hexylester;
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-
 dimethylamino)-1-methylethylester;
 mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
 35 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-me-
 thyl-4-piperidyl)-ester;
 mit Chlorameisensäure-2-(4-hydroxy-1-piperidyl)-ethylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(4-hy-
 droxy-1-piperidyl)-ethylester,
 40 mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morp-
 holino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morp-
 45 holino-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thio-
 morpholino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
 50 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thio-
 morpholino-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pipe-
 razino-ethylester;
 55 mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pipe-
 razino-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrro-
 60 lidino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrro-
 lidino-propylester.
 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahy-
 65 dro-pyridazin-3-on
 mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure--
 3-(N,N-diethylamino)-propylester;

- mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
- mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester; 5
- mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester, amorph;
- mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester: 10
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
- mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester, Cyclohexansulfamat, F. 152°; 15
- mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;
- mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester; 20
- mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;
- mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester: 25
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;
- mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester; 30
- mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;
- mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester; 35
- mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester. 40
- Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
- mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;
- mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester: 45
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
- mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester; 50
- mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
- mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester: 55
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
- mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;
- mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester: 60
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;
- mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester; 65
- mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:

N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:

5 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:

N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;

10 mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:

N-[4-(6-(3,4-Pimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:

N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.

15 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on

mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:

20 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:

N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:

25 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;

mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:

N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;

30 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:

N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;

mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:

35 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;

mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:

N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:

40 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:

N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;

45 mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:

N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:

50 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:

N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;

mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:

55 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester;

mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:

N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-5-ethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.

60 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on

mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:

N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;

65 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:

N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;

mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:

N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester; 5
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin- 10
 säure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;
 mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-2-morpholino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester: 15
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-3-morpholino-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-2-thiomorpholino-ethylester; 20
 mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-3-thiomorpholino-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester: 25
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-2-piperazino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-3-piperazino-propylester; 30
 mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-2-pyrrolidino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester: 35
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbamin-
 säure-3-pyrrolidino-propylester.
 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahy-
 dro-pyridazin-3-on
 mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure- 40
 3-(N,N-diethylamino)-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-
 2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester: 45
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-
 2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-
 6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
 mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester: 50
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-
 2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-
 (1-methyl-4-piperidyl)-ester; 55
 mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-
 2-morpholino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester: 60
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-
 3-morpholino-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-
 2-thiomorpholino-ethylester;
 mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester: 65
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-
 3-thiomorpholino-propylester;
 mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:

- N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;
mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on
mit Chlorameisensäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diethylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-diisopropylamino)-ethylester;
mit Chlorameisensäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;

säure-6-(N,N-dimethylamino)-hexylester;
mit Chlorameisensäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-ethylester;
mit Chlorameisensäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester: 5
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidyl)-ester;
mit Chlorameisensäure-2-morpholino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-morpholino-ethylester; 10
mit Chlorameisensäure-3-morpholino-propylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-morpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-thiomorpholino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-thiomorpholino-ethylester; 15
mit Chlorameisensäure-3-thiomorpholino-propylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-thiomorpholino-propylester;
mit Chlorameisensäure-2-piperazino-ethylester: 20
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-piperazino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-piperazino-propylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-piperazino-propylester; 25
mit Chlorameisensäure-2-pyrrolidino-ethylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-pyrrolidino-ethylester;
mit Chlorameisensäure-3-pyrrolidino-propylester:
N-[4-(6-(3-Fluormethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-pyrrolidino-propylester. 30

Beispiel 4

Eine Lösung von 0,9 g 2-Chlor-N-[4-(6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-acetamid ("D") (hergestellt durch Umsetzung von 2-(4-Aminobenzyl)-6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on mit Chloracetylchlorid) in 40 ml Ethanol wird mit 0,4 g Morpholin 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation erhält man N-[4-(6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholinyl)-acetamid, F. 150°. 35 40

Analog erhält man durch Umsetzung von "D" mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid, Fumarat, F. 161°;
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid; 45
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholinoacetamid;
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidinoacetamid;
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxypiperidino)-acetamid; 50
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-piperazinoacetamid;
N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidinoacetamid. 55

Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-N-[4-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-acetamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholinyl)-acetamid;
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid 60
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid;
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholinoacetamid; 65
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidinoacetamid;
N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxypiperidino)-acetamid;

- N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-piperazino-acetamid;
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid.
 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen
- 5 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholinyl)-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid.
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid;
 10 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-thiomorpholino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperidino-propionsäureamid;
 15 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-hydroxy-piperidino)-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperazino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-pyrrolidino-propionsäureamid.
 20 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-N-[4-(6-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-acetamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholinyl)-acetamid.
 25 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholino-acetamid;
 30 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidino-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxy-piperidino)-acetamid;
 35 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-2-piperazino-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid.
 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-N-[4-(6-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-acetamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen
 40 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholinyl)-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid;
 45 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholino-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidino-acetamid;
 50 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxy-piperidino)-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-2-piperazino-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid.
 55 Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Chlor-N-[4-(6-(3-cyclopentyl-oxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-acetamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyl-oxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-morpholinyl)-acetamid;
 60 N-[4-(6-(3-Cyclopentyl-oxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diethylamino)-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyl-oxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(N,N-diisopropylamino)-acetamid;
 65 N-[4-(6-(3-Cyclopentyl-oxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-thiomorpholino-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyl-oxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-piperidino-acetamid;

N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-hydroxy-piperidino)-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-2-piperazino-acetamid;
 N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-pyrrolidino-acetamid. 5

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(6-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen

N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholino)-propionsäureamid; 10
 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid; 15
 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-thiomorpholino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperidino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-hydroxy-piperidino)-propionsäureamid; 20
 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperazino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-pyrrolidino-propionsäureamid. 25

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(6-(3-propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen

N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholino)-propionsäureamid; 30
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-thiomorpholino-propionsäureamid; 35
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperidino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-hydroxy-piperidino)-propionsäureamid; 40
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperazino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-pyrrolidino-propionsäureamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(6-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen

N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholino)-propionsäureamid
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid; 50
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-thiomorpholino-propionsäureamid 55
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperidino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-hydroxy-piperidino)-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperazino-propionsäureamid; 60
 N-[4-(6-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-pyrrolidino-propionsäureamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-N-[4-(6-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-propionsäureamid mit den entsprechenden Aminen nachstehende Verbindungen

N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-morpholino)-propionsäureamid;

N-[4-(6-(3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diethylamino)-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(N,N-diisopropylamino)-propionsäureamid;
 5 N-[4-(6-(3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-thiomorpholino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperidino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-(4-hydroxy-piperidino)-propionsäureamid;
 10 N-[4-(6-(3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-piperazino-propionsäureamid;
 N-[4-(6-(3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-3-pyrrolidino-propionsäureamid.

Beispiel 5

Eine Lösung von 5-(3,4-Dimethoxy)-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on in Aceton wird mit N-[4-(Chlormethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester unter Zusatz von Kaliumcarbonat 4 Stunden gekocht. Der unlösliche Rückstand wird abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester, Hydrochlorid, F. 116°.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A

Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat werden in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B

Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C

Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D

Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E

Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F

Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G

Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält. 5

Beispiel H

Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff. 10

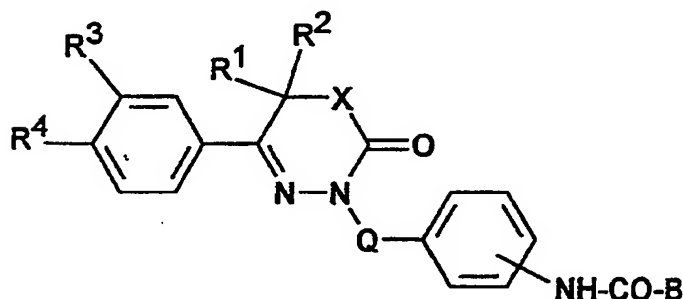
Beispiel I

Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg. 15

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander H oder A,

R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander -OH, OA, -S-A, -SO-A, -SO₂-A, Hal, Methylendioxy, -NO₂, -NH₂, -NHA oder -NAA',

A und A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen oder Methylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen,

B - Y - R⁵ oder -O - Y - R⁵,

Q fehlt oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen,

Y fehlt oder Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

X CH₂ oder S,

R⁵ NH₂, NHA, NAA' oder einen unsubstituierten oder einfach durch A oder OH substituierten gesättigten 3-8-gliedrigen Heterocyclus mit mindestens einem N-Atom, worin zusätzlich weitere CH₂-Gruppen durch NH, NA, S oder O ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Ein Enantiomer einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1.

3. (a) N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;

(b) N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;

(c) N-[4-(6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;

(d) N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-3-(N,N-diethylamino)-propylester;

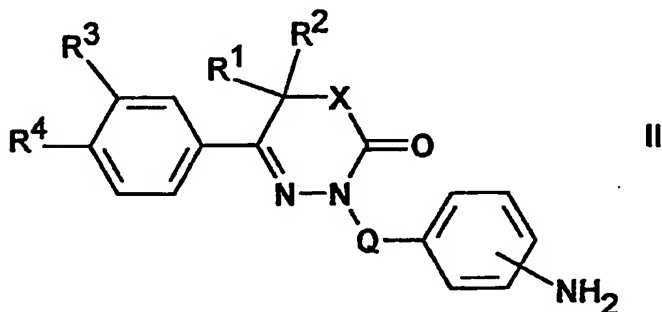
(e) N-[4-(6-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-methylpiperazino)-acetamid;

(f) N-[4-(6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-2-ylmethyl)-phenyl]-2-(4-methylpiperazino)-acetamid;

(g) N-[4-(3,6-Dihydro-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-2H-1,3,4-thiadiazin-3-ylmethyl)-phenyl]-carbaminsäure-2-(4-methylpiperazino)-acetamid;

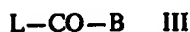
gemäß Anspruch 1.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 4 sowie deren Salzen, worin B —O—Y—R⁵ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

R¹, R², R³, R⁴, Q und X die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



worin

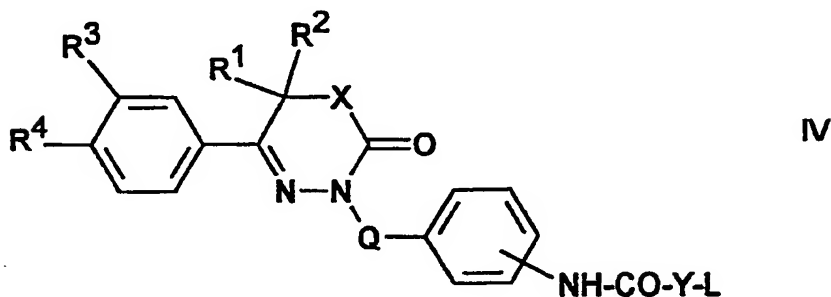
B —O—Y—R⁵,

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet und R⁵ die angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

oder

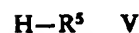
daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, worin B —Y—R⁵ bedeutet, eine Verbindung der Formel IV



worin

R¹, R², R³, R⁴, Q, X und Y die angegebenen Bedeutungen haben, und L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel V

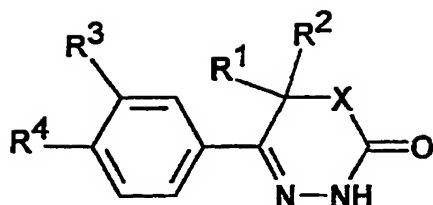


worin

R⁵ die angegebene Bedeutung hat, umsetzt,

oder

daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, eine Verbindung der Formel VI



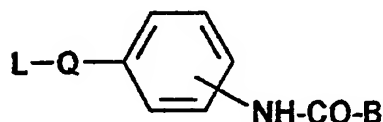
VI

5

worin

10

R^1, R^2, R^3, R^4 und X die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VII



VII

15

worin

20

Q und B die angegebenen Verbindungen haben, und
L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,
umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

25

6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

30

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Asthma, Allergien und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßungsreaktionen.

8. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

35

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.